

OS CAMINHOS DO MEDO

Coloque um rato diante de um gato e verá uma das reações mais essenciais à sobrevivência. De imediato, o rato paralisa como se estivesse morto, reduzindo assim o risco de chamar a atenção do seu predador, em geral atraído pelo movimento. Se o perigo continua ou aumenta com a aproximação do gato, o roedor se lança em uma sequência de saltos vigorosos para trás que o fazem voar por uma distância equivalente a algumas vezes o comprimento do seu corpo. O congelamento dos movimentos e a tentativa enérgica de fuga integram o repertório de reações naturais de defesa típicas de situações que despertam o medo. Surgiram provavelmente há centenas de milhões de anos, com os primeiros répteis que escaparam de seus predadores e se espalharam pelo planeta, e continuam a ser apresentadas por um grupo amplo de animais que inclui os mamíferos – entre eles, os seres humanos. Mas só recentemente, a partir de estudos feitos no Brasil e nos Estados Unidos, constatou-se que as reações que preparam o corpo para lutar ou fugir diante do perigo são disparadas e coordenadas por uma região profunda e primitiva do cérebro: o hipotálamo, estrutura com a forma e o tamanho de uma azeitona situada na base do crânio, à altura do olhos.

Temores provocados por razões distintas acionam regiões diferentes no cérebro

RICARDO ZORZETTO





Intrigado com o número e a complexidade das mudanças que as reações de defesa disparam no corpo – momentaneamente elevam a pressão arterial, aumentam a atenção e preparam os músculos para agir –, o médico e neuroanatomista Newton Sabino Canteras decidiu se embrenhar há pouco mais de uma década pelos complexos circuitos neurais do hipotálamo. Protegida nos seres humanos pelos hemisférios cerebrais, essa estrutura de pouco mais de dois centímetros de comprimento, um de espessura e quase dois de altura acomoda ao menos 16 conjuntos de células distintos, com conexões entre si, com outras regiões do cérebro e outros órgãos do sistema nervoso central. Ela produz vários hormônios e está associada ao controle da fome, da sede, da temperatura corporal, do sono, do comportamento reprodutivo e da agressividade.

A investigação minuciosa de como esses circuitos se conectam dentro e fora do hipotálamo e a determinação da sequência em que são acionados em situações que colocam a vida em risco, como o ataque de um predador, levaram Canteras e pesquisadores dos Estados Unidos a propor que essa estrutura cerebral desempenha um papel fundamental tanto na geração e na coordenação das reações de defesa despertadas pelo medo como na memorização das circunstâncias que o geraram. Experimentos no laboratório de Canteras, no Instituto de Ciências Biomédicas (ICB) da Universidade de São Paulo (USP), permitiram ainda constatar que, diferentemente do que se acreditava, o caminho percorrido pelo medo no cérebro não é único: temores gerados por situações distintas podem acionar circuitos celulares diferentes.

Mais que um detalhe da fisiologia cerebral de ratos, a descoberta de que alguns conjuntos de células ou núcleos do hipotálamo atuam nas reações de medo pode influenciar até mesmo a compreensão e



o tratamento de transtornos mentais como a ansiedade, que atinge 4% dos brasileiros, e sua versão mais extrema e menos comum, o pânico, causa, em 1,6% da população, de crises súbitas de falta de ar e taquicardia nas quais a mente é tomada pela certeza de que se vai morrer. Há um bom motivo para se rever o conhecimento atual sobre esses problemas. É que muito do que se sabe sobre como esses distúrbios se instalam e evoluem baseia-se em experimentos com animais (em especial, roedores) simulando situações ameaçadoras distintas das encontradas na natureza.

Nos laboratórios de pesquisa tenta-se reproduzir as situações de risco de morte dando, sob determinadas condições, leves choques elétricos na pata de um rato. Esse tipo de ameaça, porém, parece não ter o mesmo significado evolutivo que a imposta por predadores. Ao longo de milhares ou até milhões de anos, os animais não tiveram de lidar em florestas, savanas e desertos com descargas elétricas como essas, que assustam e incomodam, mas não causam lesões. De modo geral, enfrentaram nesses ambientes uma realidade bem diferente: enquanto procuravam comida, tinham de escapar de animais maiores ou mais fortes, dispostos a transformá-los em refeição. É mais ou menos o que ocorre com o rato que, ao sair de sua toca, dá de cara com um gato – ou com os antepassados do *Homo sapiens* que deixavam a caverna em busca de alimento. “O modelo experimental que usa o choque para simular os efeitos do medo é muito artificial”, afirma Canteras. “O choque gera aversão, mas não desperta o medo como as situações que põem em risco a sobrevivência.”

A fim de entender como se dá no cérebro a resposta ao medo, Canteras escolheu, cerca de 15 anos atrás, usar uma representação mais fiel ao que deve ocorrer na natureza. Com o casal Robert e Caroline Blanchard, da Univer-

sidade do Havaí, nos Estados Unidos, ele desenvolveu o modelo experimental em que o rato permanece por alguns minutos diante de um gato. Mesmo protegido no interior de uma caixa de acrílico transparente, longe das garras do felino, o roedor quase sempre inicia a tentativa desesperada de fuga como se nada o separasse de seu predador.

Já nos primeiros experimentos Canteras observou que a simples exposição ao gato aumentava o nível de atividade de algumas áreas do hipotálamo do rato. Mais especificamente de um grupo de células chamado núcleo pré-mamilar dorsal. Embora contenha um conjunto pequeno de células – são alguns milhares de neurônios entre os bilhões que existem no cérebro –, o núcleo pré-mamilar dorsal se mostrou essencial para as reações de defesa. Sem esses neurônios, em vez de ficarem imóveis ou tentarem fugir aos saltos, os ratos saíam da caixa acrílica para explorar o ambiente diante do gato, como se o predador não estivesse ali. Com frequência, aproximavam-se do gato como se não o temessem mais, demonstrou Canteras em 1997 em um trabalho publicado

O PROJETO

Bases neurais do comportamento motivado - nº 05/59286-4

MODALIDADE

Projeto Temático

COORDENADOR

Newton Sabino Canteras - ICB/USP

INVESTIMENTO

R\$ 1.173.284,17

no *Brain Research Bulletin* em colaboração com Silvana Chiavegatto e Luiz Ribeiro do Valle, ambos do ICB, e Larry Swanson, da Universidade do Sul da Califórnia, nos Estados Unidos.

Desde os anos 1920 se sabia que o hipotálamo estava, de algum modo, envolvido no comportamento de defesa. Testes feitos na época pelo fisiologista norte-americano Archibald Bard com gatos com lesões cerebrais identificaram uma região posterior do hipotálamo importante para a manifestação da chamada ira fictícia – hiperreação de defesa associada ao corte de conexões de áreas profundas do cérebro com a mais superficial, o córtex. Nas décadas seguintes, outros centros do hipotálamo foram mapeados, mas nada se sabia sobre a função do núcleo pré-mamilar dorsal até os anos 1990. No período em que passou no laboratório de Swanson, de 1990 a 1992, Canteras dissecou as conexões dos núcleos da região mais central (zona medial) do hipotálamo – entre eles, o pré-mamilar dorsal –, ligados à expressão de comportamentos inatos ou aprendidos. De volta a São Paulo, iniciou testes para compreender como essas áreas do hipotálamo atuavam.

No laboratório de Canteras o psicólogo Alessandro Cezario e a bióloga Erika Ribeiro Barbosa, em parceria com Marcus Vinícius Baldo, do Laboratório de Fisiologia Sensorial, do ICB, realizaram uma sequência mais elaborada de testes. Colocavam o rato em uma caixa de acrílico e a comida em outra, conectada à primeira por um túnel. Numa primeira etapa, o rato tinha de atravessar o túnel para alcançar a comida. Mas, ao chegar ao local em que ficava a ração, encontrava um gato. Como resultado, ficava paralisado. Era a reação de defesa esperada ao medo inato ou incondicionado, apresentado naturalmente pelo roedor diante de seu predador – algo parecido ao que deve ocorrer com quem, ao dobrar uma esquina, dá de cara com um cão com ar de pouco amigo.

Na segunda fase de testes, o roedor tinha de percorrer o mesmo trajeto para se alimentar, mas o gato não estava mais no compartimento da comida. Mesmo assim, ao entrar no ambiente em que havia visto o felino, o rato congelava seus movimentos por um tempo,

antes de começar a explorar o local com cautela – como quem, mordido por um cão diante de uma casa, passa a evitar aquela calçada por algum tempo.

O objetivo do experimento era ver o que se passava com o hipotálamo em situações que provocam o medo condicionado, em que ocorre a antecipação do perigo. Também nesse caso o núcleo pré-mamilar dorsal foi a região mais ativa. Se, no entanto, esse grupo de células era destruído antes da primeira fase do experimento (quando o rato encontra o gato), o roedor perdia o medo de explorar o local no dia seguinte, quando o felino não estava mais lá, demonstraram os pesquisadores em artigo de 2008 no *European Journal of Neuroscience*. Esse era um sinal de que o roedor havia perdido a capacidade de recordar o encontro aterrador e associá-lo ao ambiente em que havia ocorrido. Em um trabalho publicado *on-line* em janeiro deste ano na *Neurobiology of Learning and Memory*, a equipe de Canteras mostrou que a informação segue do núcleo pré-mamilar dorsal para um centro que armazena as memórias associadas às emoções, como o medo.

Injetando diretamente no núcleo pré-mamilar dorsal compostos que bloqueiam o funcionamento dos neurônios, o grupo do ICB verificou que tanto no primeiro como no segundo caso a interrupção da atividade dessa região reduz – e muito – o acionamento de uma área vizinha: a substância cinzenta periaquedutal. Situada no mesencéfalo (estrutura entre o cérebro e a medula espinhal), a substância cinzenta periaquedutal controla as alterações cardiovasculares e de comportamento que o animal apresenta diante do predador. Também leva à liberação de substâncias analgésicas e outras que elevam o nível de ansiedade. Um experimento descrito

em 2007 na *Science* mapeou a atividade da substância cinzenta periaquedutal de pessoas participando de um jogo virtual no qual eram perseguidas por um predador e mostrou que o funcionamento dessa região cerebral se intensifica à medida que a ameaça se aproxima e aumenta o desespero. Corroborando essas observações, trabalhos recentes de Cristina Del-Ben e Frederico Graeff, da USP em Ribeirão Preto, sugerem que alterações nessa região do mesencéfalo podem constituir a base neurobiológica do transtorno de pânico.

Torna-se claro agora que o bom funcionamento do núcleo pré-mamilar dorsal é fundamental para gerar as reações de defesa diante do perigo (real ou potencial). Sem ele, perde-se a capacidade de ter medo, tão instintiva e essencial para a sobrevivência de qualquer indivíduo e sua espécie quanto a necessidade de comer e procriar. “Esse núcleo funciona como um amplificador dos sinais relacionados à presença do predador”, explica Canteras, que, com Antonio Carobrez, da Universidade Federal de Santa Catarina, verificou que a noradrenalina é um importante comunicador químico liberado nessa região em situações de medo.

Antes desses trabalhos, testes feitos pelo psicólogo Joseph LeDoux, da Universidade de Nova York, atribuíam a coordenação das respostas ao medo à amígdala, estrutura no lobo temporal semelhante a uma amêndoa, que surgiu nos primeiros mamíferos. Sabe-se que as amígdalas – há uma em cada hemisfério cerebral – recebem as informações visuais, auditivas e olfativas da situação ameaçadora e se acreditava que elas acionassem diretamente os neurônios da substância cinzenta periaquedutal, responsável pelas alterações que preparam o corpo para a luta ou a fuga.

O trabalho de Canteras, porém, indica que não é bem assim. Os estímulos despertados pela presença do predador e os associados ao ambiente em que ele se encontrava são no início compilados pela amígdala. Mas, em seguida, convergem para o hipotálamo, onde são processados no núcleo pré-mamilar dorsal, que os encaminha para a substância cinzenta periaquedutal.

Somadas, essas observações indicam que talvez seja preciso rever e refinar os modelos experimentais usados há décadas para compreender como o cérebro reage ao medo. Esses modelos se baseiam nas ideias propostas nos anos 1970 pelo psicólogo norte-americano Robert Bolles, para quem o medo causado por ameaças reais (predador) e o provocado por situações artificiais (choque) acionariam as mesmas regiões do cérebro sempre que gerassem o mesmo tipo de resposta.

Recentemente, Canteras obteve mais um indício de que o trajeto que o medo trilha no cérebro pode variar segundo o tipo de ameaça. Ele, Simone Motta, do ICB, e Swanson planejaram um experimento em que a agressão partia não de um predador, mas de outro rato. Por alguns minutos, colocavam um roedor na gaiola de um macho mais forte, que vivia com uma fêmea. De saída o valentão atacava o intruso, que, em resposta, ficava paralisado em sinal de submissão. Essa situação de perigo também envolve a ativação do hipotálamo e da substância cinzenta periaquedutal, mas de regiões distintas das acionadas diante do predador, afirmaram os pesquisadores em artigo de 2009 nos *Proceedings of the National Academy of Sciences*. “Nesse caso”, conta Canteras, “aumenta a atividade do circuito do hipotálamo relacionado às interações sociais”.

Artigos científicos

1. MOTTA, S.C. *et al.* Dissecting the brain's fear system reveals the hypothalamus is critical for responding in subordinate conspecific intruders. *PNAS*. v. 106, n. 12, p. 4.870-875. 24 mar. 2009.

2. CEZARIO, A.T. *et al.* Hypothalamic sites responding to predator threats – the role of the dorsal preammillary nucleus in unconditioned and conditioned antipredatory defensive behavior. *European Journal of Neuroscience*. v. 28, n. 5, p.1.003-15. 2008.